

氏名 藤山光治

授与した学位 博士
専攻分野の名称 歯学

学位授与の番号 博 甲 第 2800 号

学位授与の日付 平成 16 年 9 月 30 日

学位授与の要件 歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題名 Denervation Resulted in Dento-alveolar Ankylosis Associated with Decreased Malassez Epithelium
(Malassez 上皮遺残はその分布を感覚神経支配によって影響を受け歯根膜腔の維持に関与する)

論文審査委員 教授 山本 敏男 教授 杉本 朋貞 教授 山本 照子

学位論文内容の要旨

【目的】

Malassez 上皮遺残は、歯根形成に携わる Hertwig 上皮鞘に由来し、歯根膜腔に残存する島状あるいは索状の上皮細胞の集団として知られている。その分布は加齢に伴い減少するものの、生涯にわたって維持されている。この上皮遺残は、その周囲に存在する間葉系細胞との相互作用により歯根膜細胞やセメント細胞の分化といった、歯根膜腔に特異的に存在している細胞集団が関与している可能性が従来から示唆されている。最近では、それを支持する歯根膜における種々の遺伝子発現パターンの所見も報告されている。しかし、この上皮遺残は歯根膜中に埋入しているため、*in vitro* および *in vivo* での実験系による検討は非常に困難であり、その役割についてはほとんど明らかにされていない。ところで、Malassez 上皮遺残は感覚神経の神経終末との関連が報告されており、我々は、本研究に先立ち、Malassez 上皮遺残が神経成長因子 NGF の高親和性受容体の一つである TrkA を発現することを明らかにした。そこで本研究では、まず、感覚神経と Malassez 上皮遺残の関係を検討するために、下歯槽神経を切断し、切断後における歯根膜腔での TrkA 陽性の Malassez 上皮遺残分布を検討した。さらに、この実験モデルを用いて、Malassez 上皮遺残が歯周組織に及ぼす役割を検討した。

【実験1方法】 約 250g の雄性 Wistar 系ラットの片側の下歯槽神経を麻酔下で切断し、反対側には sham 手術を行った。1 および 3 週間後に、下顎骨を灌流固定後、摘出し、後固定および脱灰した。脱灰標本は、クリオスタットを用い、厚さ 50 μ m の矢状および水平面の連続切片を作製した。抗 TrkA 抗体を用いて免疫組織化学的染色法を行い、光学顕微鏡下で TrkA 陽性の Malassez 上皮遺残の分布を観察した。

【実験1結果】

TrkA 陽性細胞の Malassez 上皮遺残は、歯根の歯冠側三分の一の根分岐部領域及び歯頸部において、島状あるいは索状に分布していた。下歯槽神経切断によって、TrkA 陽性の Malassez 上皮細胞群は、1 週間後にその分布が減少する傾向が認められた。3 週にはその傾向がさらに顕著となった。一方、sham 群ではそのような変化が認められなかった。また、術後 3 週までは、歯槽骨、セメント質において、下歯槽神経切断による組

織学的変化は、認められなかった。

【実験2方法】ラットの下歯槽神経を、実験1と同様に切断後、6、8、10週に下顎骨を摘出し、肉眼的に組織ブロックを観察後、7 μ mのパラフィン連続切片を作成し、HE染色、TRAP染色を行った。TrkA陽性のMalassez上皮遺残の観察は実験1と同様の方法で行った。

【結果2】ラット下歯槽神経切断後、6週では70%、8週では80%、10週では90%の神経切断群の下顎骨において、低位を示す臼歯が肉眼で観察され、同部の骨性癒着が疑われた。一方、sham群ではそのような所見が認められなかった。組織学的にも、6週でセメント質の断裂および、シャーピー線維の走行の乱れが生じ、8週では新しく形成された歯槽骨が歯根膜腔にも広がり部分的に歯と歯槽骨が癒着する像が観察された。また、下歯槽神経切断によって6週、8週では歯冠側の歯根膜腔の幅が有意に減少した。しかし、10週においては、6週、8週と比較し増加傾向が認められた。神経切断後のTrkA陽性のMalassez上皮遺残の分布は、3週までと同様、6週、8週ではわずかに認められるのみであったが、その後10週にかけて、わずかに増加傾向が認められた。また、神経切断群において、無細胞セメント質上でのTRAP陽性細胞の出現の増加、およびその部位の有細胞セメント質による修復も観察された。一方、歯槽骨では、骨形成を示す骨芽細胞が、6週でsham群と比較し有意に増加した。8週、10週では6週と比較し減少傾向が認められた。骨吸収を示す破骨細胞が、6週、8週、10週において、sham群と比較し有意に増加した。10週は6週、8週と比較し有意に増加が認められた。

【考察および結論】

下歯槽神経切断によってTrkA陽性細胞のMalassez上皮遺残の分布が著しく減少したことから、Malassez上皮遺残の分布は知覚神経である下歯槽神経によって制御されていることが示唆された。

このMalassez上皮遺残が歯周組織に及ぼす役割を検討したところ、Malassez上皮遺残の分布が著しく減少する神経切断後6週以降に、歯根の骨性癒着の発現と歯根膜腔の幅の有意な減少がみとめられた。この減少した歯根膜腔の幅が、Malassez上皮遺残の分布の回復を示す神経切断後10週において増加したことから、Malassez上皮遺残は歯根膜腔の維持に関与していることが考えられた。この変化に伴い歯根膜の歯根表面上では、無細胞セメント質でTRAP陽性細胞数が増加し、有細胞セメント質が出現し歯根表面の修復が観察された。一方、歯槽骨表面上では神経切断後6週で骨芽細胞が有意に増加し、破骨細胞が神経切断後6週、8週、10週で有意に増加し、骨形成及び骨吸収が経時的に変化した。以上のことより、Malassez上皮遺残が、歯周組織の維持に関与する可能性も示唆された。

論文審査結果の要旨

Malassez 上皮遺残は、歯根形成に携わる Hertwig 上皮鞘に由来し、歯根膜腔に残存する島状あるいは索状の上皮細胞の集団として知られている。この上皮遺残は、その周囲に存在する間葉系細胞との相互作用により歯根膜細胞やセメント細胞の分化に関与している可能性が従来から示唆されているが、詳細については不明な点が多い。最近、申請者らによって Malassez 上皮遺残と神経との関係が示され、Malassez 上皮遺残が TrkA を発現することを明らかにされた。

本研究では感覚神経と Malassez 上皮遺残の関係ならびに Malassez 上皮遺残が歯周組織に及ぼす役割を組織学的に形態計測を行って検討したものである。実験に際しては下歯槽神経を切断し、経時的に TrkA 陽性の Malassez 上皮遺残分布ならびに歯根膜に及ぼす影響を検討した。

その結果、下歯槽神経切断によって TrkA 陽性細胞の Malassez 上皮遺残の分布が著しく減少した。また、Malassez 上皮遺残の分布が著しく減少する神経切断後 6 週以降に、歯根の骨性癒着の発現と歯根膜腔の幅の有意な減少がみとめられた。さらに、神経切断に伴い、無細胞セメント質での TRAP 陽性細胞数の増加、有細胞セメント質の出現が認められ、歯根膜腔の減少に伴い歯槽骨の骨形成及び骨吸収の動態の経時的变化が観察された。これらの結果より、Malassez 上皮遺残の分布は知覚神経である下歯槽神経によって制御されていることが示唆された。また、Malassez 上皮遺残は歯根膜腔ならびに歯周組織の維持に関与していることが考えられた。

本研究は、Malassez 上皮遺残の役割、歯周組織と神経の関係、アンキローシスのメカニズムを解明する手がかりとして評価できる。

よって、本申請論文は博士（歯学）の学位論文に値するものと認められた。